

双氯灭痛涂膜剂体外透皮扩散研究

刁雨辉 陈志一

(南京市鼓楼医院药剂科, 210008)

摘要 本实验采用透皮扩散装置及离体小鼠、大鼠、家兔皮肤, 以生理盐水为接受介质, 进行了双氯灭痛涂膜剂体外透皮扩散研究。结果表明: 双氯灭痛给药剂量为 1.5 mg/cm^2 时, 其累积透皮百分率次序为: 家兔(70.93%)>小鼠(62.43%)>大鼠(41.44%); 稳态透皮速率(J)分别为 $107.0 \pm 6.18, 90.26 \pm 8.76, 64.92 \pm 11.4 \mu\text{g/cm}^2 \cdot \text{h}$ 。

关键词 双氯灭痛; 涂膜剂; 透皮扩散试验

双氯灭痛(diclofenac sodium)是一种新型的非甾体类消炎镇痛药, 临幊上用于消炎、镇痛、解热和抗风湿等。疗效确切, 耐受性较好, 长期应用无积蓄性^[1]; 但其首过代谢显著, 口服后仅60%原型药物到达体循环^[2], 且易引起胃肠紊乱等副作用。因此, 我们研究了双氯灭痛透皮吸收涂膜剂。本文通过对该制剂的小鼠、大鼠和家兔离体皮肤透皮扩散试验, 对其透皮渗透速率进行了初步研究。

1 实验部分

1.1 仪器、药品与动物

1.1.1 仪器 UV-2201 紫外分光光度计(日本岛津), 水浴式多功能磁力搅拌器(安徽天长市恒运电器厂), 改良 Franz 扩散池(安徽天长市恒运电器厂)。

1.1.2 药品 双氯灭痛原料药(进口, 含量99.51%), 生理盐水、2%双氯灭痛涂膜剂(自制)。

1.1.3 动物 昆明种小鼠, 体重18~22 g; SD大鼠, 体重200~250 g; 家兔, 体重2~2.5 kg。

1.2 含量测定方法

1.2.1 测定波长选择 取双氯灭痛适量, 用生理盐水配制浓度为 $10 \mu\text{g/ml}$ 的溶液, 以

生理盐水为空白, 在200~350 nm波长范围内扫描, 吸收光谱见图1。

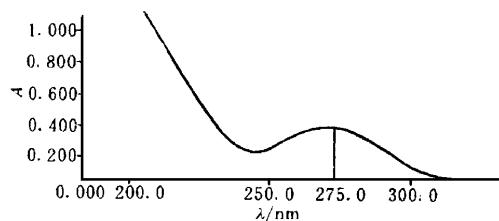


Fig 1. UV-spectrum of diclofenac sodium in normal saline

1.2.2 标准曲线的制备 取105℃干燥至恒重的双氯灭痛约10 mg, 精密称定, 置100 ml量瓶中, 加生理盐水溶解并稀释到刻度, 摆匀, 制成 $100 \mu\text{g/ml}$ 的标准液。精密量取标准液1, 2, 3, 4, 5 ml分别置25 ml量瓶中, 加生理盐水稀释至刻度, 摆匀, 以生理盐水作空白, 于275 nm处测定吸收值(A), 求标准曲线方程。

1.2.3 稳定性试验 取双氯灭痛适量, 加生理盐水配制5, 15, 25 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液, 分别在0, 2, 4, 8, 24 h以生理盐水为空白, 于275 nm处测定吸收值(A)。

1.2.4 干扰试验 除扩散池中加入不含双

氯灭痛的空白涂膜剂 0.15 ml, 其余操作与“1.4”项下相同。

1.3 动物皮肤处理

将健康动物处死, 剃净小鼠, 大鼠腹部及家兔背部的毛, 取约 4 cm^2 除毛皮肤, 剥除皮

下脂肪, 将皮肤内表面贴于生理盐水润湿的滤纸上, 置培养皿中, 冰箱保存备用。

1.4 透皮扩散试验

1.4.1 实验装置 见图 2。

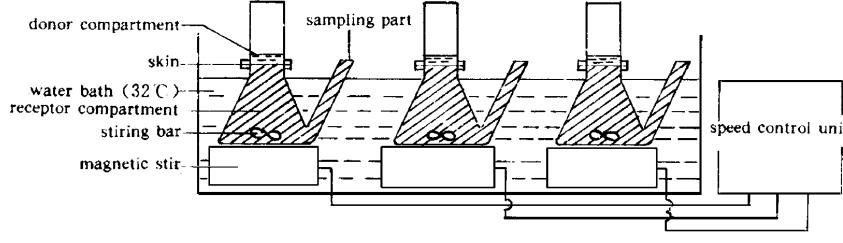


Fig 2. Schematic diagram of the standing-type permeation apparatus

本装置透皮面积为 2 cm^2 , 接受池体积为 15 ml, 磁力搅拌速度为 200 r/min, $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温。

1.4.2 操作步骤 自冰箱中取出皮肤, 恢复至室温, 用生理盐水洗净皮肤内表面, 分别将三种皮肤装于透皮扩散装置上, 于接受池中加入生理盐水 15 ml 作为接受介质, 恒温搅拌, 除去气泡, 记时加入 2% 双氯灭痛涂膜剂 0.15 ml 于扩散池中, 分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 ml, (立即补加生理盐水 5 ml), 用 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 以生理盐水作空白, 于 275 nm 处测定吸收值 (A), 按标准曲线方程计算双氯灭痛的累积透皮量 (Q)。

2 结果与讨论

2.1 含量测定方法

根据双氯灭痛 UV 吸收光谱(图 1)可知, 双氯灭痛在 275 nm 处有最大吸收; 按“1.4”项下操作, 分别测定空白涂膜剂在小鼠、大鼠和家兔皮肤中的透皮扩散干扰吸收, 结果表明, 空白涂膜剂中各辅料在透皮扩散试验中几乎不干扰双氯灭痛的透皮量测定

($A \leq 0.005$), 故本实验采用 275 nm 作为测定波长。稳定性试验结果表明: 双氯灭痛在生理盐水中 24 h 内稳定 ($RSD < 1\%$)。标准曲线方程: $A = 0.0324C + 0.0024, r = 0.9999$, 线性范围 $5 \sim 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。采用生理盐水作为双氯灭痛接受介质, 在 275 nm 处测定药物透皮量, 能满足双氯灭痛涂膜剂透皮扩散实验要求。

2.2 透皮扩散试验

2% 双氯灭痛涂膜剂小鼠、大鼠、家兔离体皮肤透皮扩散试验结果见图 3。

根据透皮扩散试验曲线分析, 小鼠稳态透皮时间在 2~12 h, 其线性回归方程为: $Q = 90.26t - 101.4, r = 0.9936$; 家兔稳态透皮时间在 2~10 h, 其线性回归方程为: $Q = 107.0t - 37.93, r = 0.9933$; 大鼠稳态透皮时间在 4~12 h, 其线性回归方程为: $Q = 64.92t - 151.2, r = 0.9980$ 。透皮参数见表 1。

Tab 1. Penetration parameters of diclofenac sodium *in vitro* ($n=6$)

	Skin	$Q_{12}, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J, \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$	Lagt, h
Rabbit	1064 ± 25.01	107.0 ± 6.18	0.35 ± 0.72	
Mouse	936.4 ± 76.06	98.26 ± 8.76	1.12 ± 0.67	
Rat	621.6 ± 75.29	64.92 ± 11.4	2.33 ± 1.06	

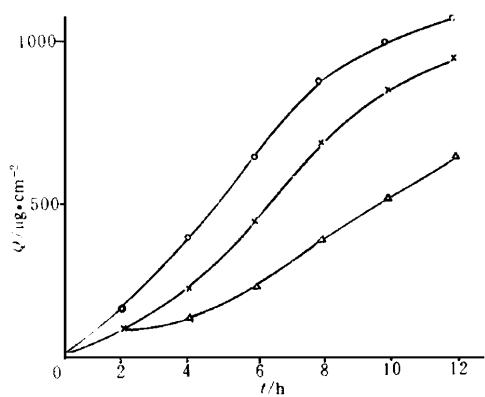


Fig 3. Percutaneous profiles of diclofenac sodium through three kinds animal skins($n=6$)

○—○ rabbits ×—× mice △—△ rats

本实验根据临床涂膜剂常用剂量给药,扩散池中加入的2%双氯灭痛涂膜剂剂量为0.15 ml/2cm²(含双氯灭痛3 mg),当扩散池中药物量下降至1 mg/2cm²以下时,透皮速

率明显下降,导致透皮扩散曲线的斜率变小,故兔皮透皮稳态时间仅维持在10 h,而小鼠和大鼠皮透皮稳态时间则维持在12 h。实验结果表明:本处方双氯灭痛涂膜剂在不同动物离体皮肤通过速率依次为:家兔>小鼠>大鼠,与文献报道不完全相同^[3,4],这可能是动物品种和选材方法不完全相同所致。

本处方采用复合促渗剂,使双氯灭痛具有较高的皮肤渗透百分率。12 h双氯灭痛累积透过百分率为:家兔(70.93%)>小鼠(62.43%)>大鼠(41.44%)。本制剂制备方便、成本低廉,可望作为临床用药制剂。

参 考 文 献

- 1 陈飞云. 双氯灭痛制剂研究进展. 中国药学杂志. 1991;26(2):710
- 2 赵次英. 双氯灭痛药效学和药动学性质及治疗有效性的再评价. 药学进展. 1989;13(3):34
- 3 梁秉文主编:经皮给药制剂. 北京:中国医药科技出版社,1992,251
- 4 袁继民、于连生. 现代药物制剂技术. 济南:济南出版社,1992,202

Study on Penetration Diffusion of Diclofenac Sodium Paints

Diao Yuhui, Chen Zhiyi
Nanjing Gulou Hospital, 210008

Abstract The *in vitro* penetration diffusion of diclofenac sodium paints was studied using Franz equipment and animal skin. When the dosage of diclofenac sodium was 1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in donor compartment and 15 ml normal saline in receptor compartment, the results indicated that the accumulative amount of the diclofenac sodium through rabbits, mice and rats skin were 70.93%, 62.43% and 41.44% respectively. In stable state the percutaneous ratios(J) were 107.0 ± 6.18 (rabbits), 90.26 ± 8.76 (mice) and $64.92 \pm 11.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ (rats).

Key words Diclofenac sodium; Paint; Penetration diffusion